



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 007 823  
A2

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 79400426.7

(22) Date de dépôt: 27.06.79

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 J 9/00  
A 61 K 31/575, C 07 B 23/00  
A 61 K 49/02  
//C07J21/00

(30) Priorité: 13.07.78 FR 7820973

(43) Date de publication de la demande:  
06.02.80 Bulletin 80/3

(64) Etats Contractants Désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT NL SE

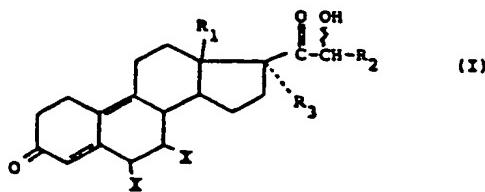
(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF  
102, route de Noisy Boite postale no.9  
F-93230-Romainville(FR)

(72) Inventeur: Coussediere, Daniel  
134, rue de la Fontaine Jean Valjean  
F-93370 Montfermeil(FR)

(74) Mandataire: Tonneillier, Marie-José et al.  
102, route de Noisy Boite postale no 9  
F-93230 Romainville(FR)

(54) Nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxy stéroïdes, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) L'invention concerne de nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxy stéroïdes (I):



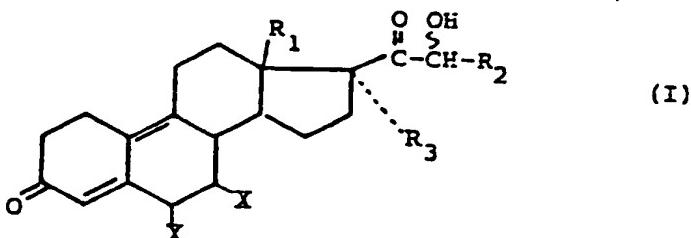
EP 0 007 823 A2 dans laquelle X est un hydrogène ou un tritium, R<sub>1</sub> un alcoyle de 1 à 3 carbones, R<sub>2</sub> un alcoyle de 1 à 12 carbones, R<sub>3</sub> un alcoyle de 1 à 4 carbones, sous forme d'épimère 21R ou 21S ou de leurs mélanges, ainsi que leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Les composés I sont doués d'activités progestomimétiques et anti-estrogéniques remarquables.

Nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxyle stéroïdes,  
leur procédé de préparation, leur application à titre de mé-  
dicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant

La présente invention concerne de nouveaux dérivés  
5 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxyle stéroïdes, leur procédé de  
préparation, leur application comme médicaments et les composi-  
tions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule I :



10 dans laquelle :

- . X représente un atome d'hydrogène ou un atome de tritium,
- . R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
- . R<sub>2</sub> un radical alcoyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone,
- 15 . R<sub>3</sub> un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

Parmi les composés de formule I, on peut citer, en particulier, ceux pour lesquels X représente un atome d'hydrogène.

R<sub>1</sub> représente, de préférence, le radical méthyle ou éthyle.

R<sub>2</sub> représente, de préférence, le radical méthyle, éthyle, n-5 propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthylbutyle, n-octyle, ou 2,2-diméthylhexyle.

R<sub>3</sub> représente, de préférence, le radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

10 L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule I pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères, ceux pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 15 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères, ainsi que ceux pour lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

L'invention a plus spécialement pour objet les composés 20 dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S au niveau de l'hydroxyle ou sous forme d'un mélange de ces épimères et tout spécialement, les composés appelés A dans les exemples ci-après, dont l'hydroxyle en 21 est en position S.

25 Les composés de formule I pour lesquels X représente un atome d'hydrogène présentent d'intéressantes propriétés pharmaco- logiques, notamment, une activité progestomimétique et une activité anti-estrogène remarquables, comme le montrent les résultats de tests exposés ci-après dans la partie expérimentale.

30 Ces propriétés rendent lesdits produits de formule I aptes à être utilisés comme médicaments progestatifs inhibiteurs hypophysaires à prédominance anti-LH ou comme anti-estrogènes. Ils trouvent leur emploi dans le traitement des dysménorrhées, des stérilités, des dystrophies ovariennes par mise au repos des ovaires, dans le 35 traitement des tumeurs du sein et de l'utérus, et comme contraceptifs.

L'invention a donc pour objet lesdits produits de formule I à titre de médicaments.

L'invention a plus spécialement pour objet, à titre de médicament, les composés de formule I pour lesquels X représente un atome d'hydrogène, dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

5 Le médicament préféré de l'invention est le composé appelé A dans l'exemple 1 ou 2 ci-après, dont l'hydroxyle en 21 est en position S.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut aller, 10 par exemple, de 10 µg à 50 mg par jour, par voie orale, chez la femme adulte, pour le produit de l'exemple 1 nommé A dans la partie expérimentale. Lesdits composés de formule I sont utilisés par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses. Ils peuvent 15 être prescrits sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de cachets, de capsules, de granulés, d'émulsions, de sirops, de suppositoires, de solutés et de suspensions injectables, de pommades, de crèmes, de gels et de préparations en aérosols.

15 L'invention a donc également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un composé de formule I, dans laquelle X représente un atome d'hydrogène.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions 20 pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents 25 mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs. Ces 30 compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon les méthodes usuelles.

Les composés de formule I, pour lesquels X représente un atome de tritium possèdent, de manière générale, les mêmes propriétés pharmacologiques que les produits de formule I pour 35 lesquels X représente un atome d'hydrogène.

De plus, ces composés et notamment l'isomère S en 21 décrit ci-après dans la partie expérimentale, en raison de leur activité spécifique, permettent la localisation et le dosage aisés du récepteur spécifique de la progestérone, notamment dans le

cytosol utérin ou dans le cytoplasme de cellules tumorales (cancer du sein) et dans les tumeurs induites par le DMBA ( le 9,10-diméthyl 1,2-benzanthracène) chez le rat.

Ces produits présentent l'avantage, par rapport à la 5 progestérone, de ne pas se fixer sur la transcortine et d'avoir une affinité pour ledit récepteur de la progestérone 2 à 10 fois supérieure à l'affinité de cette dernière.

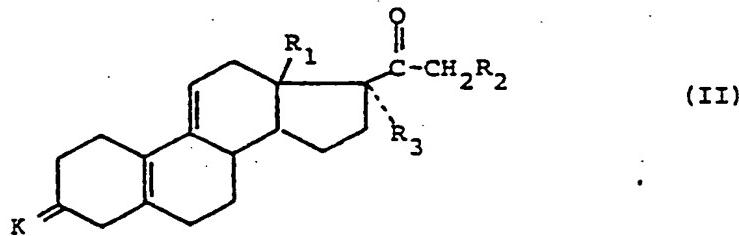
L'invention a ainsi également pour objet l'application des composés de formule I, pour lesquels X représente un atome 10 de tritium, à la localisation et au dosage des récepteurs spécifiques de la progestérone, notamment dans le cytosol utérin et dans le cytoplasme des cellules tumorales, ainsi que dans les tumeurs induites par le 9,10-diméthyl 1,2-benzanthracène chez le rat.

15 L'invention a également pour objet un moyen de dosage et de localisation des récepteurs spécifiques de la progestérone, notamment dans le cytosol utérin et dans le cytoplasme des cellules tumorales, ainsi que dans les tumeurs induites par le 9,10-diméthyl 1,2-benzanthracène chez le rat.

20 Les composés de formule I, dans lesquels X représente un atome de tritium, présentent une activité spécifique de l'ordre de 50 Ci/mM.

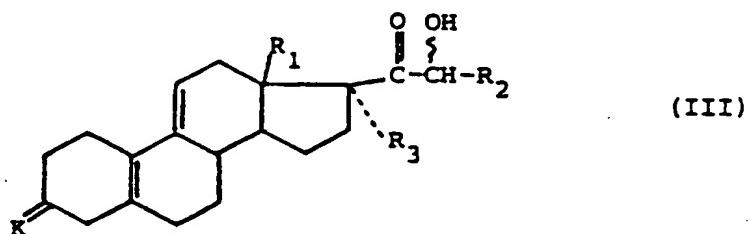
Ces composés peuvent être utilisés pour la localisation et le dosage des récepteurs spécifiques de la progestérone, selon 25 des techniques décrites dans de nombreuses publications comme, par exemple, J.P. Raynaud and D. Philibert - Steroids - July 1973, p.p. 89 - 97).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I dans laquelle X représente un atome 30 d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule II :

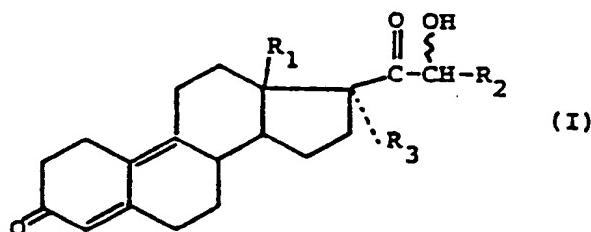


dans laquelle:

- K représente un groupement cétal,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> conservant la même signification que précédemment, à l'action d'un agent d'oxydation en présence d'un alcoolate tertiaire, puis à celle d'un agent de réduction pour obtenir le composé de formule III :



- sous forme d'un mélange d'épimères 21R et 21S, que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrolyse acide capable d'hydrolyser le groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons Δ 5(10) 9(11) en un système Δ 4,9 pour obtenir le composé de formule I correspondant :



- sous forme d'un mélange d'épimères 21R et 21S que l'on sépare, si désiré, en chacun des épimères.

- K représente de préférence un groupement alkyl-cétal cyclique ayant de 2 à 4 atomes de carbone et, notamment, l'éthylènecétal ou le propylènecétal ou bien un dialkylcétal comme, par exemple, le diméthyl ou le diéthylcétal.

- L'agent d'oxydation est, de préférence, l'oxygène moléculaire.

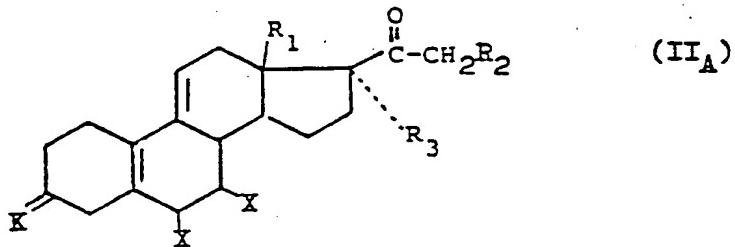
- L'alcoolate tertiaire est, de préférence, un terbutylate ou un teramylate de métal alcalin, comme par exemple, le terbutylate ou le teramylate de sodium, de potassium ou de lithium.

L'agent de réduction utilisé est, de préférence, un trialcoyl -phosphite, par exemple, le triméthyl- ou le triéthyl-phosphite.

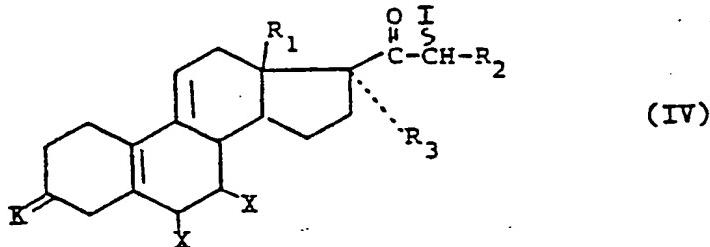
5 L'agent d'hydrolyse acide, capable d'hydrolyser le groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons  $\Delta$  5(10) 9(11) en un système  $\Delta$  4,9 est, de préférence, une résine sulfonique du commerce, à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinyl-benzène, mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide 10 sulfurique; on peut également utiliser l'acide paratoluène sulfonique ou l'acide perchlorique.

Les épimères obtenus peuvent être séparés selon les méthodes classiques de chromatographie.

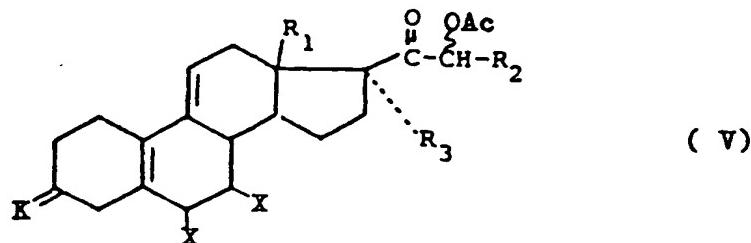
15 L'invention a également pour objet un procédé pour préparer les composés de formule I, telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule II<sub>A</sub> :



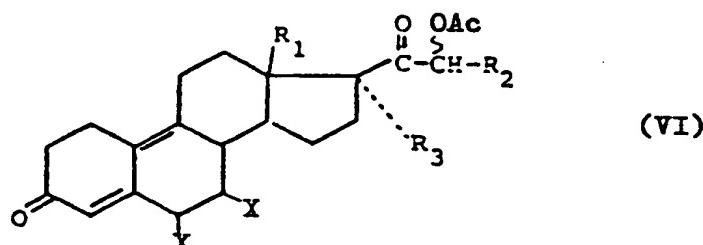
dans laquelle K, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la signification déjà indiquée, à l'action d'une base forte pour former l'énonate intermédiaire que l'on soumet à l'action de l'iode pour obtenir le 20 composé de formule IV :



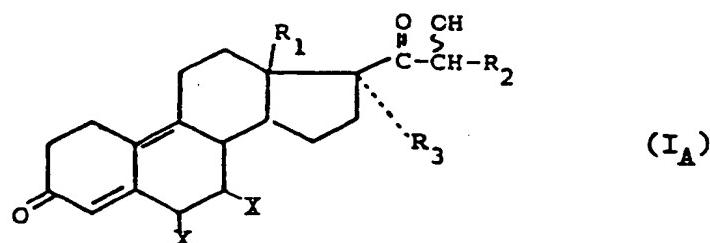
sous forme d'un mélange d'isomères 21 R et 21 S, que l'on soumet à l'action d'un acétate alcalin, pour obtenir le composé de formule V :



sous forme d'un mélange d'isomères 21 R et 21 S, que l'on soumet  
 à l'action d'un agent d'hydrolyse acide capable d'hydrolyser le  
 5 groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons  
 $\Delta$  5(10) 9(11) en un système  $\Delta$  4,9, pour obtenir le composé de  
 formule VI :



sous forme d'un mélange d'isomères 21 R et 21 S, que l'on soumet  
 à l'action d'un agent de saponification, pour obtenir le composé  
 10 de formule IA :



sous forme d'un mélange d'isomères 21 R et 21 S, que l'on sépare,  
 si désiré, en chacun des épimères.  
 K a, de préférence, les valeurs indiquées précédemment.

15 La base forte est, de préférence, le butyl lithium et  
 l'on opère en présence d'une amine qui est notamment la N-cyclo-  
 hexyl isopropylamine. La base forte utilisée peut également être  
 un hydrure alcalin ou un terbutylat alcalin.

L'acétate alcalin est, de préférence, l'acétate de sodium  
 20 ou de potassium.

L'agent d'hydrolyse acide capable d'hydrolyser le groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons  $\Delta 5(10)$   $9(11)$  en un système  $\Delta 4,9$  peut être l'un de ceux qui ont été cités précédemment.

5 L'agent de saponification peut être notamment une base alcaline comme la soude ou la potasse.

Les épimères obtenus peuvent, comme ci-dessus, être séparés par les méthodes classiques de chromatographie.

Les composés de formules III, IV, V et VI, obtenus lors 10 de la mise en œuvre du procédé de l'invention, sont des produits chimiques nouveaux et l'invention a donc également pour objet les produits de formules III, IV, V et VI à titre de produits chimiques nouveaux.

15 Parmi les composés de formule III, on peut citer tout particulièrement, le  $3-(1,2\text{-éthanediyl})$  acétal cyclique de  $17\alpha\text{-methyl } 17\beta\text{-(2-hydroxy 1-oxopropyl) estra-5(10), 9(11) dién 3-one}$  sous forme de chacun des épimères au niveau de l'hydroxy-  
le ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

20 Parmi les composés de formule IV, on peut citer tout particulièrement le  $3-(1,2\text{-éthanediyl})$  acétal cyclique de  $17\alpha\text{-methyl } 17\beta\text{-(2-iodo 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dién 3-one}$  ainsi que le  $/6,7^3\text{H/ } 3-(1,2\text{-éthanediyl})$  acétal cyclique de  $17\alpha\text{-methyl } 17\beta\text{-(2-iodo 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dién 3-one}$  sous forme 25 de chacun des épimères au niveau de l'iode ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

Parmi les composés de formule V, on peut citer tout particulièrement le  $3-(1,2\text{-éthanediyl})$  acétal cyclique de  $17\alpha\text{-methyl } 17\beta\text{-(2-acétoxy 1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11)-dién 3-one}$  ainsi 30 que le  $/6,7^3\text{H/ } 3-(1,2\text{-éthanediyl})$  acétal cyclique de  $17\beta\text{-(2-acétoxy 1-oxopropyl) } 17\alpha\text{-methyl estra 5(10) 9(11)-dién 3-one}$ , sous forme de chacun des épimères au niveau de l'acétoyle ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

Parmi les composés de formule VI, on peut citer tout particulièrement, la  $17\beta\text{-(2-acétoxy 1-oxopropyl) } 17\alpha\text{-methyl estra-4,9-dién 3-one}$  ainsi que la  $/6,7^3\text{H/ } 17\beta\text{-(2-acétoxy 1-oxopropyl) } 17\alpha\text{-methyl estra 4,9-dién 3-one}$ , sous forme de chacun des épimères au niveau de l'acétoyle ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

Les composés de formule II utilisés comme produits de départ du procédé de l'invention, sont des produits connus d'une façon générale, ils peuvent être préparés par exemple selon le procédé du brevet français 2 149 302.

5 Les composés de formule II<sub>A</sub> dans laquelle X représente un atome de tritium peuvent être préparés selon le procédé de la demande française publiée n° 2 374 335.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 EXEMPLE 1 : 17a-méthyl 17β-(2-hydroxy 1-oxo propyl) estra 4,9-dien 3-one.

STADE\_A : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17a-méthyl 17β-(2-hydroxy 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dien 3-one.

15 On fait barboter de l'oxygène à -20°C. dans une solution renfermant 907 mg de terbutylate de potassium et 0,852 cm<sup>3</sup> de triéthylphosphite dans 13,6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On ajoute lentement, à -20°C., une solution renfermant 1 g de 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17a-méthyl 17β-20 (1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11) dien 3-one dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide en maintenant toujours le barbotage d'oxygène. On laisse 30 minutes à -20°C. puis l'on ajoute de l'eau et amène à pH 5,6 par addition d'acide chlorhydrique N. On extrait cinq fois par 150 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. On sèche les phas 25 organiques, les filtre et concentre à sec. On obtient ainsi 1,554 g de produit recherché que l'on utilise tel quel dans le stade suivant.

STADE\_B : 17a-méthyl 17β-(2-hydroxy 1-oxo propyl) estra 4,9-dien 3-one.

30 On ajoute 750 mg d'une résine REDEX CF dans 8 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95° renfermant 510 mg du produit obtenu au stade A. On chauffe au reflux le mélange obtenu pendant 7 heures. On filtre, rince la résine obtenue à l'éthanol et au chlorure de méthylène. On concentre à sec sous pression réduite. On obtient 35 474 mg d'une résine que l'on chromatographie sur silice : (éluant : chlorure de méthylène/acétone 9-1). On isole la frac-

tion contenant les 2 épimères en 21. Ces deux épimères sont séparés par chromatographie liquide sous haute pression: colonnes de silice (silices 5 $\mu$ ) de 6mm de diamètre interne et de 400mm de longueur.

5 Débit : 160 ml à l'heure .

Solvant : chlorure de méthylène/acétate d'éthyle (7-3)

Détecteur U.V. = 305 nm.

Le produit dont le temps de rétention est 19 minutes est appelé A.

10 Celui dont le temps de rétention est 17 minutes est appelé B.

Les constantes physiques du produit A sont les suivantes :

a) Spectre R.M.N. ( $CDCl_3$ )

$H_4$  éthylénique à 5,70 ppm

$CH_3$  13 à 0,84 ppm

15  $H_{21}$  à 4,33 ppm multiplets

$CH_3$  22 doublet à 1,27 ppm et 1,38 ppm

$CH_3$  17 $\alpha$  1,18 ppm.

b) Spectre de masse : pic moléculaire à 342

Les constantes physiques du produit B sont les suivantes :

20 a) Spectre R.M.N. ( $CDCl_3$ )

$H_4$  éthylénique à 5,70 ppm

$CH_3$  13 0,81 ppm

$H_{21}$  à 4,38 ppm, 4,50 ppm, 4,61 ppm, 4,73 ppm.

$CH_3$  22 1,26 ppm, 1,37 ppm.

25  $CH_3$  17 $\alpha$  1,16 ppm.

b) Spectre de masse pic moléculaire à 342

Exemple 2 : 17 $\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl) 17 $\alpha$ -méthyl estra 4,9-dièn 3-one (isomère A et isomère B)

Stade A : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -

30 (2-iodo 1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11)-dièn 3-one ( mélange d'isomères)

a) Formation de l'énolate

On met en solution, sous atmosphère inerte, 11,1 cm<sup>3</sup> de N-cyclohexyl isopropylamine dans 145 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 35 refroidit à -40°C, ajoute 23,3 cm<sup>3</sup> de butyllithium dans l'hexane, agite 5 minutes et ajoute 10,3 g de 3-(1,2-éthanediyl) acétal

cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one en agitant encore à  $40^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes.

b) Formation du dérivé iodé

On refroidit à  $-50^\circ\text{C}$  une solution de 8,2 g d'iode dans 5  $60 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane, ajoute en 5 minutes la solution d'énolate précédente, agite 5 minutes à  $-50^\circ\text{C}$  et laisse la solution revenir à température ambiante. On verse celle-ci sur  $100 \text{ cm}^3$  de solution saturée de chlorure d'ammonium dans l'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution à 10% de thio sulfate de sodium 10 dans l'eau, puis à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite pour obtenir 14,5 g de produit utilisé tel quel et immédiatement pour le stade suivant.

Stade B :  $3$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11) dièn 3-one (mélange 15 d'isomères)

On agite à  $80^\circ\text{C}$ , sous atmosphère inerte, pendant 1 heure, 14,9 g du dérivé iodé obtenu au Stade A, 29g d'acétate de potassium anhydre et  $50 \text{ cm}^3$  de diméthylformamide. On verse le mélange sur  $300 \text{ cm}^3$  d'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et 20 concentre à sec sous pression réduite. On obtient 11,8 g de produit attendu.

Stade C :  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl)  $17\alpha$ -méthyl estra 4,9-dièn 3-one (mélange d'isomères).

On met en solution, sous atmosphère inerte, 11,8 g de 25 produit obtenu ci-dessus,  $110 \text{ cm}^3$  d'acide acétique et  $11 \text{ cm}^3$  d'acide perchlorique. On agite 1 heure à température ambiante, dilue avec  $400 \text{ cm}^3$  d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 12 g de 30 produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange benzène - acétate d'éthyle (8-2). On recueille 8,6 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade D :  $17\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl)  $17\alpha$ -méthyl estra 4,9-dièn 3-one (isomère A et isomère B).

35 On met en solution, sous atmosphère inerte, 8,6 g du produit obtenu précédemment dans  $50 \text{ cm}^3$  de méthanol, ajoute 86 mg de potasse et agite 5 heures à température ambiante. On ajoute  $50 \text{ cm}^3$  d'acide chlorhydrique 0,1 N et extrait au chlorure de méthylène, sèch, concentre à sec sous pression réduite et 40 obtient 7,6 g de produit. Par chromatographie sur silice sous

pression, en éluant par le mélange benzène - acétate d'éthyle (8-2), on récupère 2,7 g d'isomère B et 2,5 g d'isomère A.

On recristallise l'isomère B dans l'éther, puis dans l'éthanol et obtient 1,3 g de produit fondant à 190°C.

5 Analyse :

Calculé : C% 77,15 H% 8,83

Trouvé 77,2 9,0

$\alpha_D^{20} = -345^\circ \pm 4,5^\circ$  (c = 1%  $\text{CHCl}_3$ )

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

10 Hydrogène en 2 du propyle : quintuplet à 4,58 p.p.m. J = 7

Hydrogènes en 3 du propyle : à 1,27 - 1,38 p.p.m.

Hydrogènes du  $\text{CH}_3$  en 17 $\alpha$  : à 1,17 p.p.m.

Hydrogènes du  $\text{CH}_3$  en 18 : à 0,82 p.p.m.

On recristallise l'isomère A dans l'éther et obtient 15 1,2 g de produit fondant à 122°C.

Analyse :

Calculé : C% 77,15 H% 8,83

Trouvé : 77,2 9,1

$\alpha_D^{20} = -208^\circ \pm 3^\circ$  (c = 1%,  $\text{CHCl}_3$ )

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

Hydrogène en 2 du propyle : quadruplet de 4,2 à 4,67 p.p.m.

Hydrogènes du  $\text{CH}_3$  en 17 $\alpha$  à 1,18 p.p.m.

Hydrogènes du  $\text{CH}_3$  en 18 à 0,84 p.p.m.

L'analyse par dichroïsme circulaire ainsi que le diagramme de diffraction des rayons X ont permis de déterminer que l'isomère appelé B ci-dessus correspond à la configuration 21 R et l'isomère appelé A à la configuration 21 S.

Exemple 3 : /6,7<sup>3</sup>H/ 17 $\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl) 17 $\alpha$ -méthyl estra 4,9-dièn 3-one (isomère A et isomère B)

30 Stade A : /6,7<sup>3</sup>H/ 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -(2-iodo 1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11) dièn 3-one (mélange d'isomères)

En opérant de la même manière qu'au Stade A de l'exemple 2 mais en partant de 17,5 mg de /6,7<sup>3</sup>H/ 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -(1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11)-dièn 3-one, on obtient le produit attendu, sous forme de résine utilisée immédiatement pour le stade suivant.

Stade B : /6,7<sup>3</sup>H/ 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11) dièn 3-one (mélange d'isomères)

Le produit obtenu au stade précédent est traité comme décrit au Stade B de l'exemple 2, en extrayant par de l'acétate d'éthyle à 1% de triéthylamine. On obtient le produit attendu qu'on utilise tel quel pour le Stade C.

5 Stade C : /6,7<sup>3</sup>H/ 17β-(2-acétoxy 1-oxopropyl) 17α-méthyl estra 4,9-dièn 3-one (mélange d'isomères)

En partant du produit obtenu précédemment, on suit la même technique qu'au Stade C de l'exemple 2, pour obtenir une résine qui est utilisée telle quelle au stade suivant.

10 Stade D : /6,7<sup>3</sup>H/ 17β-(2-hydroxy 1-oxopropyl) 17α-méthyl estra 4,9 dièn 3-one (isomère A et isomère B).

On opère comme au Stade D de l'exemple 2 avec le produit tritié obtenu ci-dessus et sépare 2,64 mg d'isomère B (21 R), puis 1,69 mg d'isomère A (21 S).

15 La /6,7<sup>3</sup>H/ 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 17α-méthyl 17β-(1-oxopropyl) estra 5(10) 9(11) dièn 3-one utilisée au départ de l'exemple 3 a été préparée de la manière suivante :

On agite, sous atmosphère inerte, 23,8 mg de /6,7<sup>3</sup>H/ 17α-méthyl 17β-(1-oxo propyl) estra 4,9 - dièn 3-one décrit dans

20 la demande française publiée sous le n° 2 374 335, 2cm<sup>3</sup> d'éthylène glycol contenant 1 mg d'acide paratoluène sulfonique et 1 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle. On chauffe la suspension à 60°C pendant 10 minutes, ajoute de la triéthylamine, refroidit, ajoute une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait 25 à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et concentre à sec sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sous pression sur silice en éluant par un mélange benzène - acétate d'éthyle (9-1) contenant 5 % de triéthylamine.

30 Etude pharmacologique

I - Activité progestomimétique du produit A

a). L'activité progestomimétique du produit A a été étudiée par la méthode des récepteurs hormonaux décrite par J.P.RAYNAUD et Coll. dans "J.Ster.BIOCHEM" 1975, 6, 615-622 et dans "Physiology and Genetics of Reproduction 1975 part A p.143-160".

35 La technique est la suivante : -

On administre à des lapines impubères 25 µg d'estadiol par voie per-cutanée. Cinq jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont alors prélevés et

homogénéisés dans un tampon trométhamine 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl.pH 7,4. L'homogénat est centrifugé à 105 000 g pendant une heure. Le liquide surnageant ou cytosol est alors ajusté de façon à avoir une dilution de 1/50 (poids/volume).

5 On incube à 0°C. pendant deux heures des tubes de même volume de cytosol avec une concentration fixe de 17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène 3,20-dione tritié, désigné ci-après par produit R tritié en présence ou non d'une concentration croissante de 17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène 3,20-dione radio-inerte désignée ci-après produit R froid, de progestérone ou de produit à tester.

10 On détermine au bout de deux heures et au bout de 24 heures la radioactivité du produit R tritié lié par la technique d'adsorption au charbon-dextran (1,25% - 0,625%).

15 On trace ensuite :

- la droite parallèle à l'axe des abscisses, d'ordonnée

$$\frac{100 (1 + \frac{B_{min}}{B_0})}{B_0}$$

$$I_{50} = \frac{1}{2}$$

20 Bo étant la quantité maximum de produit R tritié lié, mesurée dans l'incubat contenant uniquement du produit R tritié,

Bmin étant la quantité minimum de produit R tritié lié (non spécifique), mesurée dans l'incubat contenant du produit R tritié plus un grand excès de produit R froid ( $2500 10^{-9} M$ )

25 - les courbes représentant les pourcentages de produit R tritié lié  $\frac{B}{B_0}$  en fonction du logarithme des concentrations du produit froid ajouté.

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes permettent de déterminer les valeurs CP et CX.

30 CP : concentration de la progestérone froide qui inhibe de 50% la fixation du produit R tritié.

CX : concentration du produit testé qui inhibe de 50% la fixation du produit R tritié.

35 L'affinité relative du produit testé ou ARL est donnée par la formule :

$$ARL = 100 \times \frac{CP}{CX}$$

RESULTATS :

| PRODUIT      | ARL<br>2 heures | ARL<br>24 heures |
|--------------|-----------------|------------------|
| Progesterone | 100             | 100              |
| Produit A    | 204             | 688              |

CONCLUSION : Le produit A présente une affinité pour le récepteur utérin spécifique de la progesterone très supérieure à celle de la progesterone. Le produit A présente donc une très forte activité progestomimétique.

- 5 b). L'activité progestomimétique a été déterminée sur le test de CLAUBERG. Selon ce test, des groupes de trois lapines impubères sont préalablement sensibilisées par administration, 10 par voie sous-cutanée, d'estradiol, pendant cinq jours à la dose quotidienne de 5ug, deux jours plus tard elles sont traitées quotidiennement, pendant cinq jours, avec le médicament étudié, par voie sous-cutanée. Les animaux sont sacrifiés le sixième jour et sur les coupes de l'utérus, la prolifération 15 en dentelle de l'endomètre, caractéristique de l'action progestomimétique, est notée en unités Mac Phail.

Le produit A est utilisé en solution dans l'huile de sésame additionnée de 5% d'alcool benzylique.

| TRAITEMENT<br>par | DOSES<br>ug/Lapin/Jour | UNITES<br>Mac Phail |
|-------------------|------------------------|---------------------|
| Produit A         | 1                      | 2,2                 |
|                   | 3                      | 3,4                 |
|                   | 10                     | 3,4                 |

- 20 On a donc obtenu 2,2 Unités Mac Phail à la dose quotidienne de 1ug. Le produit étudié possède donc une très forte activité progestomimétique.

II - Détermination de l'activité antiestrogène du Produit A.

- 25 L'activité antiestrogène de ce produit a été recherchée sur la souris impubère selon une technique inspirée du

t st de RUBIN, Endo. 1951, 49, 429 et voisine de celle de DOREMAN et Coll. (Methods in Hormone Research. Dorfman, 1962, vol.II.118).

L'estrogène utilisé est l'estradiol. Des groupes 5 de quatre souris âgées de 18 jours reçoivent, en injection sous-cutanée quotidienne, pendant trois jours, soit l'estradiol seul, soit le produit étudié seul, soit l'estradiol et le produit étudié. Dans ce dernier cas, les deux stéroïdes sont injectés en des points différents. Les souris sont sacrifiées le quatrième 10 jour et leur utérus est prélevé et pesé.

L'estradiol en solution dans l'huile de sésame additionnée de 5% d'alcool benzylique, a été administré à la dose totale de 0,27 $\mu$ g, chaque injection étant pratiquée sous un volume de 0,1 cm<sup>3</sup>/souris.

15 Le produit étudié a été utilisé en solution dans l'huile de sésame additionnée de 5% d'alcool benzylique et administré aux doses totales de 0,3-1-3 et 10 $\mu$ g, les injections étant également pratiquées sous un volume de 0,1 cm<sup>3</sup>/souris.

20 Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau II.

---

TABLEAU II

| LOTS                     | DOSE TOTALE<br>( $\mu$ g) | MOYENNE DES POIDS<br>des utérus en mg. |
|--------------------------|---------------------------|--|
| Témoins                  | 0                         | 14,4                                   |
| Estradiol                | 0,27                      | 99,3                                   |
| Produit A                | 0,3                       | 14,6                                   |
| Produit A<br>+ Estradiol | 0,3 + 0,27                | 80,5 -19%                              |
| Produit A                | 1                         | 13,0                                   |
| Produit A<br>+ Estradiol | 1 + 0,27                  | 59,6 -39%                              |
| Produit A                | 3                         | 17,1                                   |
| Produit A<br>+ Estradiol | 3 + 0,27                  | 38,5 -61%                              |
| Produit A                | 10                        | 15,8                                   |
| Produit A<br>+ Estradiol | 10 + 0,27                 | 39,6 -60%                              |

Ces résultats montrent donc que le produit étudié possède une nette activité antiestrogène vis-à-vis de l'estradiol à la dose de 1 $\mu$ g.

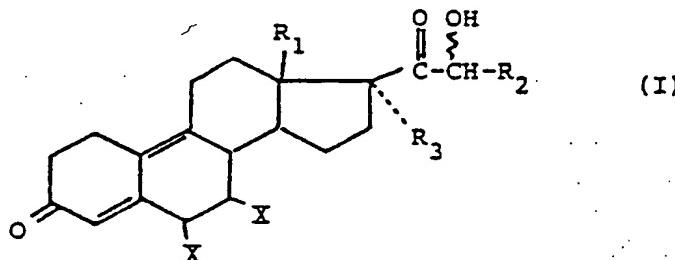
##### 5 Exemple de compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit A (exemple 1) ..... 100 $\mu$ g
  - excipient q.s.pour un comprimé terminé à 100mg
- détail de l'excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium).

## Revendications :

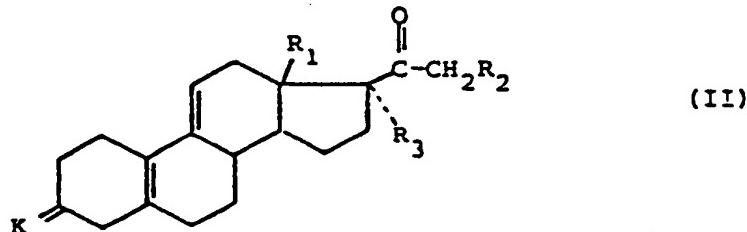
## 1) Les composés de formule I :



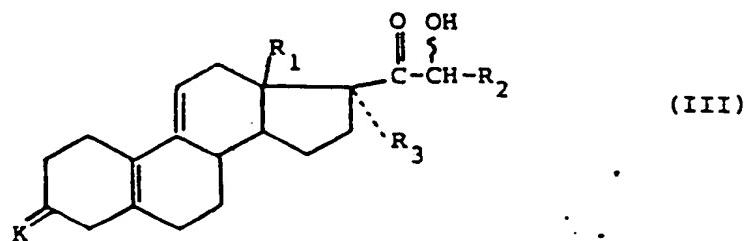
dans laquelle :

- 5 . X représente un atome d'hydrogène ou un atome de tritium,
- . R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
- . R<sub>2</sub> un radical alcoyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone,
- . R<sub>3</sub> un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 10 sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.
- 2) Les composés de formule I, telle que définie à la revendication 1 dans laquelle X représente un atome d'hydrogène.
- 3) Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.
- 4) Les composés de formule I tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.
- 5) Les composés de formule I, tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle, sous forme de chacun des épimères 21R ou 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.
- 25 6) La 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl) estra 4,9-dièn 3-one, sous forme de chacun de ses épimères au niveau de l'hydroxyle ou d'un mélange de ses épimères.
- 7) La /6,7<sup>3</sup>H/ 17 $\alpha$ -méthyl 17 $\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl) estra 4,9-dièn 3-one, sous forme de chacun de ses épimères au niveau de l'hydroxyle ou d'un mélange de ses épimères.

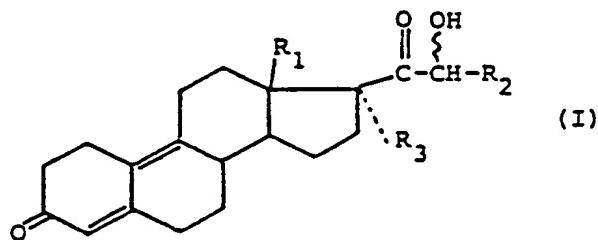
- 8) A titre de médicament, les composés de formule I définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle X représente un atome d'hydrogène.
- 9) A titre de médicament, le composé défini à la revendication 6.
- 5 10) Les compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un médicament défini à la revendication 8 ou 9.
- 11) Application des composés de formule I, tels que définis à l'une quelconque des revendications 1, 3, 4, 5 ou 7 dans laquelle X représente un atome de tritium, à la localisation et au dosage
- 10 des récepteurs spécifiques de la progestérone.
- 12) Moyen de dosage et de localisation des récepteurs spécifiques de la progestérone, comportant un composé de formule I, tels que définis à l'une quelconque des revendications 1, 3, 4, 5 ou 7, dans laquelle X représente un atome de tritium.
- 15 13) Procédé de préparation des composés de formule I, tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lesquels X représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule II :



- 20 dans laquelle :
- K représente un groupement cétal,
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, conservant la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent d'oxydation en présence d'un alcoolate tertiaire, puis à celle d'un agent de réduction
- 25 pour obtenir le composé de formule III :

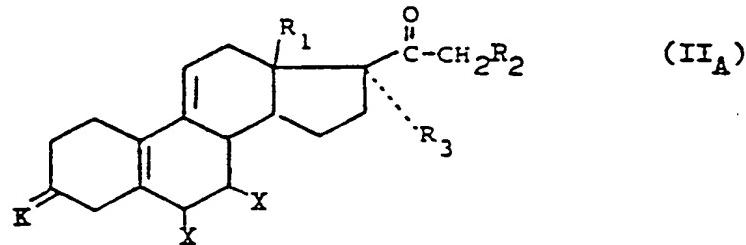


sous forme d'un mélange d'épimères 21R et 21S, que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrolyse acide capable d'hydrolyser le groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons  $\Delta 5(10) 9(11)$  en un système  $\Delta 4,9$  pour obtenir le composé 5 de formule I correspondant :

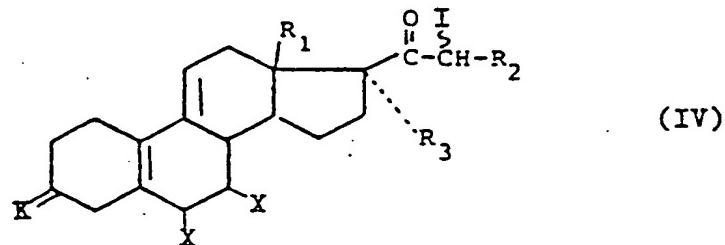


sous forme d'un mélange d'épimères 21R et 21S que l'on sépare, si désiré, en chacun des épimères.

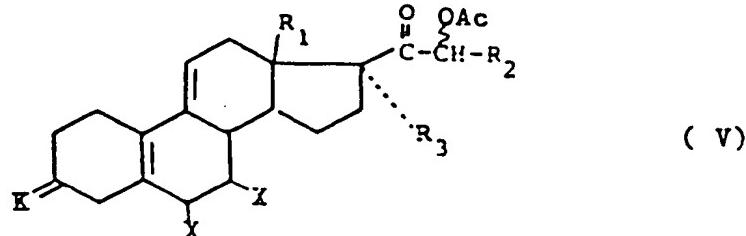
14) Procédé de préparation des produits de formule I, tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule II<sub>A</sub> :



dans laquelle K, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification indiquée à la revendication 13 et X a la signification indiquée à la 15 revendication 1, à l'action d'une base forte pour former l'éno-late intermédiaire que l'on soumet à l'action de l'iode, pour obtenir le composé de formule IV :

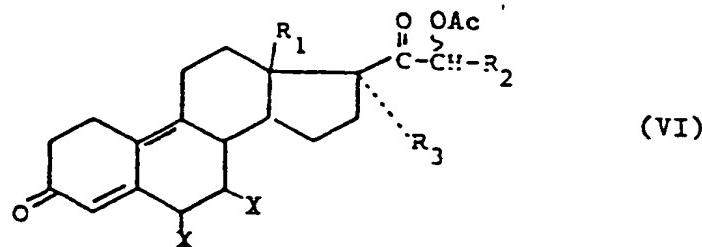


sous forme d'un mélange d'isomères 21R et 21S, que l'on soumet à l'action d'un acétate alcalin, pour obtenir le composé de formule V :

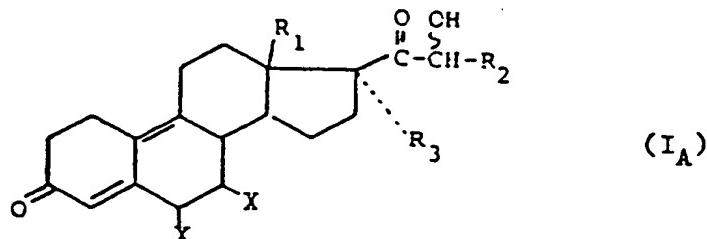


5 sous forme d'un mélange d'isomères 21R et 21S, que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrolyse acide capable d'hydrolyser le groupement cétal et d'isomériser le système de doubles liaisons  $\Delta 5(10) 9(11)$  en un système  $\Delta 4,9$ , pour obtenir le composé de formule VI :

10



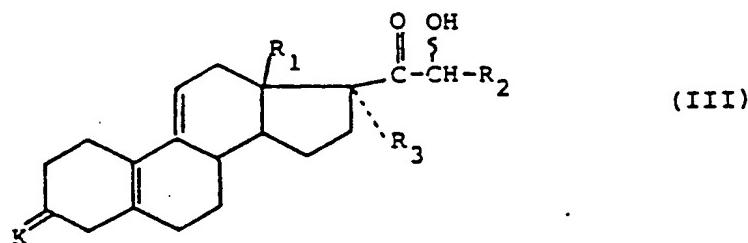
sous forme d'un mélange d'isomères 21R et 21S, que l'on soumet à l'action d'un agent de saponification, pour obtenir le composé de formule I<sub>A</sub> :



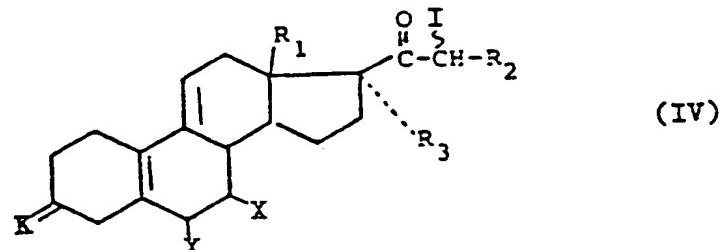
15 sous forme d'un mélange d'isomères 21R et 21S, que l'on sépare, si désiré, en chacun des épimères.

15) A titre de produits industriels nouveaux :

- les composés de formule III :

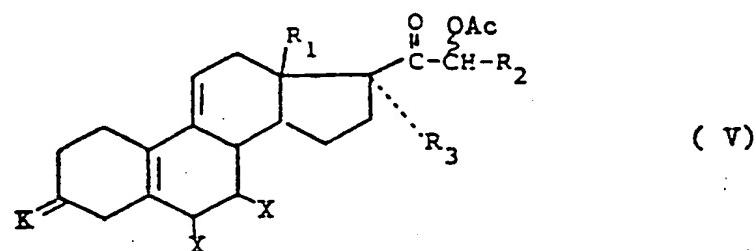


- les composés de formule IV :

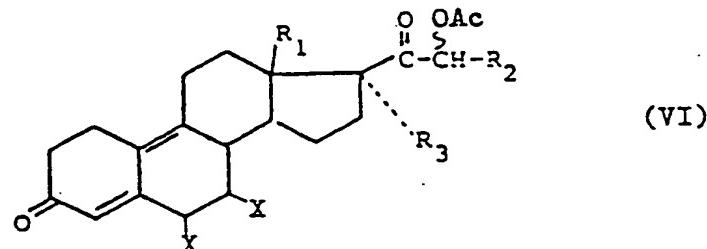


5

- les composés de formule V :



- les composés de formule VI :



10 formules dans lesquelles K, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont les significations indiquées à la revendication 13 ou 14, sous forme de chacun des épimères 21R et 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

- 16) A titre de produits industriels nouveaux :
- le  $3\beta$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-hydroxy 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one,
  - le  $3\beta$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-ido 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one,
  - 5 - le / $6,7^3\text{H}$ /  $3\beta$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-ido 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one,
  - le  $3\beta$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one,
  - 10 - le / $6,7^3\text{H}$ /  $3\beta$ -(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de  $17\alpha$ -méthyl  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl) estra 5(10), 9(11)-dièn 3-one,
  - la  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl)  $17\alpha$ -méthyl estra 4,9-dièn 3-one,
  - la / $6,7^3\text{H}$ /  $17\beta$ -(2-acétoxy 1-oxopropyl)  $17\alpha$ -méthyl estra
- 15 4,9-dièn 3-one,  
sous forme de chacun des épimères 21R et 21S ou sous forme d'un mélange de ces épimères.

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: 79400426.7

(51) Int. Cl.3: **C 07 J 9/00, A 61 K 31/575,**  
**C 07 B 23/00, A 61 K 49/02**  
 // C07J21/00

(22) Date de dépôt: 27.06.79

(30) Priorité: 13.07.78 FR 7820973

(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF, 102, route de Noisy  
 Boîte postale no.9, F-93230-Romainville (FR)

(43) Date de publication de la demande: 06.02.80  
 Bulletin 80/3

(72) Inventeur: Coussediere, Daniel, 134, rue de la  
 Fontaine Jean Valjean, F-93370 Montfermeil (FR)

(44) Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT  
 NL SE

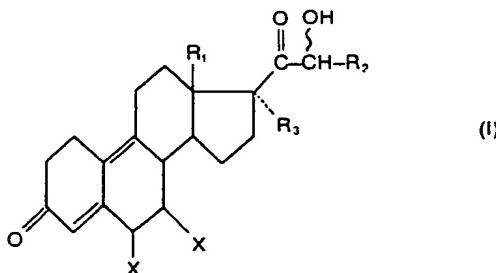
(74) Mandataire: Tonnellier, Marie-José et al, 102, route de  
 Noisy Boîte postale no 9, F-93230 Romainville (FR)

(54) **Nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxy stéroïdes, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

(57) **Nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxy stéroïdes, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

L'invention concerne de nouveaux dérivés 3,20-dioxo 4,9-diène 21-hydroxy stéroïdes (I):

Les composés I sont doués d'activités progestormimétique et anti-estrogène remarquables.



EP 0 007 823

dans laquelle X est un hydrogène ou un tritium, R<sub>1</sub> un alcoyle de 1 à 3 carbones, R<sub>2</sub> un alcoyle de 1 à 12 carbones, R<sub>3</sub> un alcoyle de 1 à 4 carbones, sous forme d'épimère 21R ou 21S ou de leurs mélanges, ainsi que leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.



Office européen  
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0007823

Numéro de la demande

EP 79 40 0426

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                         | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.?)  |
|---------------------------------------|---|-------------------------|---|
| Catégorie                             | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes   | Revendication concernée |   |
|                                       | <u>FR - A - 2 077 877</u> (ROUSSEL UCLAF)<br>* Revendications 1-3 *   | 1,8,10                  | C 07 J 9/00<br>A 61 K 31/575<br>C 07 B 23/00<br>A 61 K 49/02//<br>C 07 J 21/00  |
|                                       | <u>FR - A - 2 149 302</u> (ROUSSEL UCLAF)<br>* Revendications 1,6,7,9 *   | 1,8,10<br>15,16         |   |
|                                       | <u>GB - A - 902 373</u> (CHAS PFIZER)<br>* Revendications 1,9,12 *  | 1,8,10                  |   |
| D                                     | <u>STEROIDS</u> , vol. 22 (1), juillet'73<br>San Francisco, US,<br>DANIEL PHILIBERT et al.: Proges-<br>terone binding in the immature<br>mouse and rat uterus", pages 89-98.<br>* Article dans son entier * | 1,7,11<br>12            | <b>DOMAINES TECHNIQUES</b><br>RECHERCHES (Int. Cl.?)<br>C 07 J 9/00<br>C 07 J 21/00<br>A 61 K 31/575  |
| P                                     | <u>FR - A - 2 374 335</u> (ROUSSEL UCLAF)<br>* Pages 3-5; revendications 16,<br>17 *  | 1,7,11,<br>12,15,<br>16 |   |
| P                                     | <u>FR - A - 2 385 737</u> (ROUSSEL UCLAF)<br>* Page 5, revendications 10,11 *   | 1,7,11,<br>12,15,<br>16 | <b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b><br>X: particulièrement pertinent<br>A: arrière-plan technologique<br>O: divulgation non-écrite<br>P: document intercalaire<br>T: théorie ou principe à la base<br>de l'invention<br>E: demande faisant interférence<br>D: document cité dans<br>la demande<br>L: document cité pour d'autres<br>raisons<br>&: membre de la même famille,<br>document correspondant |
| X                                     | Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications   |                         |   |
| Lieu de la recherche                  | Date d'achèvement de la recherche   | Examinateur             |   |
| La Haye                               | 16-01-1980  | HENRY                   |   |



### REVENDICATIONS DONNANT LIEU AU PAIEMENT DE TAXES

La présente demande de brevet européen comportait lors de son dépôt plus de dix revendications.

- Toutes les taxes de revendication ayant été acquittées dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour toutes les revendications.
- Une partie seulement des taxes de revendication ayant été acquittée dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les dix premières revendications ainsi que pour celles pour lesquelles les taxes de revendication ont été acquittées.  
à savoir les revendications:
- Aucune taxe de revendication n'ayant été acquittée dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les dix premières revendications.



### ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions.

à savoir:

1. Revendications 1-14
2. Revendications 15,16; Intermediaires per se.



Toutes les nouvelles taxes de recherche ayant été acquittées dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour toutes les revendications.



Une partie seulement des nouvelles taxes de recherche ayant été acquittée dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les parties de la demande de brevet européen qui se rapportent aux inventions pour lesquelles les taxes de recherche ont été acquittées

à savoir les revendications:



Aucune nouvelle taxe de recherche n'ayant été acquittée dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les parties de la demande de brevet européen qui se rapportent à l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications.

à savoir les revendications:

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*